

ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ НОВИХ 4-АМІНОЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-7-ОНУ

Г.М.Зінченко, Л.В.Музичка, Є.В.Вервес, О.Б.Смолій

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

Ключові слова: піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они; етил 3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат; 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід; циклізація

Стаття присвячена розробці зручного підходу до синтезу нових похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, котрі містять алкіламіногрупи в положенні 4 гетероциклічної системи. При взаємодії 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з (2-етокси-2-оксоетил)трифенілфосфонію бромідом в етанолі в присутності триетиламіну утворюється етил (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат. Нагрівання 6-амінозаміщених похідних піримідинілакрилату з метилатом натрію приводить до внутрішньомолекулярної циклізації і заміни атома хлору на метоксигрупу з утворенням 4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів. Для введення різноманітних азотовмісних замісників у положення 4 гетероциклічної системи отримані сполуки були перетворені на похідні 4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону дією хлорокису фосфору. Розроблений ефективний метод синтезу низки амінозаміщених піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону безпосередньою взаємодією етил (2E)-3-(6-аміно-4-хлоропіримідин-5-іл)акрилату із вторинними амінами в присутності триетиламіну та подальшою обробкою утворених етилакрилатів метилатом натрію при нагріванні в метанолі. Синтезовані сіркомісні похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону також були використані для отримання піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів, які містять залишки вторинних амінів у положенні 4 гетероциклічної системи. Структура отриманих сполук доведена з використанням методів ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

A CONVENIENT APPROACH TO THE SYNTHESIS OF NEW 4-AMINO SUBSTITUTED DERIVATIVES PYRIDO[2,3-*D*]PYRIMIDIN-7-ONE

H.M.Zinchenko, L.V.Muzychka, Ye.V.Verves, O.B.Smolii

Key words: pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one; ethyl 3-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acrylate; 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde; cyclisation

This paper is devoted to development of a convenient approach to the synthesis of new pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives that contain alkylamino groups at position 4 of the heterocycle. The interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with (2-ethoxy-2-oxoethyl) triphenylphosphonium bromide in ethanol in the presence of triethylamine leads to formation of ethyl (2E)-3-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acrylate. Heat treatment of 6-amino substituted pyrimidinylacrylate derivatives with sodium methylate leads to the intramolecular cyclization and replacement of the chlorine atom with the methoxy group forming 4-methoxypyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones. In order to introduce various nitrogen-containing substituents at position 4 of the heterocyclic system the aforementioned compounds were converted into 4-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives using phosphorus oxychloride. The effective method has been developed for the synthesis of a series of amino substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one by a direct reaction of ethyl (2E)-3-(4-chloro-6-aminopyrimidin-5-yl)acrylate with the secondary amines in the presence of triethylamine. Then ethyl acrylate formed was treated by heating with sodium methylate in methanol. Sulphur-containing derivatives of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one were also synthesized. These derivatives were used to obtain pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones containing the secondary amines at position 4 of the heterocyclic system. The structure of the compounds obtained has been proven using NMR-spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis.

УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-7-ОНА

А.Н.Зинченко, Л.В.Музычка, Е.В.Вервес, О.Б.Смолий

Ключевые слова: пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны; этил 3-(4,6-дихлорпириимидин-5-ил)акрилат; 4,6-дихлорпириимидин-5-карбальдегид; циклизация

Статья посвящена разработке удобного подхода к синтезу новых производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-она, которые содержат алкиламиногруппы в положении 4 гетероциклической системы. При взаимодействии 4,6-дихлорпириимидин-5-карбальдегида с (2-этокси-2-оксоэтил)трифенилфосфония бромидом в этаноле в присутствии триэтиламина образуется этил (2E)-3-(4,6-дихлорпириимидин-5-ил)акрилат. Нагревание 6-аминозамещенных производных пириимидинлакрилата с метилатом натрия приводит к внутримолекулярной циклизации и замене атома хлора на метоксигруппу с образованием 4-метоксипиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов. Для введения различных азотсодержащих заместителей в положение 4 гетероциклической системы полученные соединения были превращены в производные 4-хлорпиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-она действием хлороксида фосфора. Разработан эффективный метод синтеза ряда аминозамещенных пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов непосредственным взаимодействием этил (2E)-3-(6-амино-4-хлорпириимидин-5-ил)акрилата с вторичными аминами в присутствии триэтиламина и последующей обработкой образовавшихся этилакрилатов метилатом натрия при нагревании в метаноле. Синтезированные серосодержащие производные пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-она также были использованы для получения пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов, которые содержат остатки вторичных аминов в положении 4 гетероциклической системы. Структура полученных соединений доказана с помощью методов ЯМР спектроскопии, хроматомас-спектрометрии и элементного анализа.

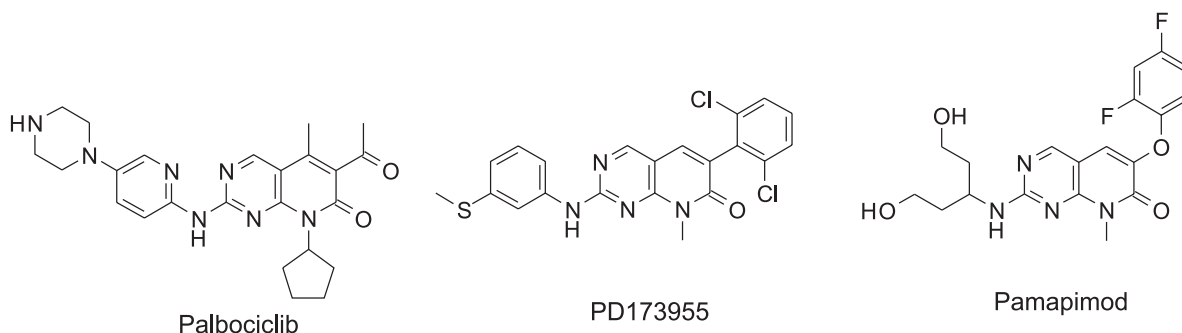


Схема 1

Впродовж останнього десятиріччя похідні піридо [2,3-*d*]піримідину є важливими об'єктами досліджень органічної та фармацевтичної хімії. Посилена увага до піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів зумовлена широким спектром їх біологічної дії. Встановлено, що сполуки даного класу виявляють протипухлинну [1], антипроліферативну [2] та протигерпесну [3] активність, а також є інгібіторами EGFR кінази [4-6], циклізалежної кінази [7, 8], Src тирозинкінази [9, 10], фосфодіестерази (PDE5) [11] та JNK кінази [12, 13]. Серед 2-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону знайдені сильні селективні інгібітори CDK4/6 кінази (Palbociclib) [7], Abl кінази (PD173955) [14, 15] та p38 MAP кінази (Pamapimod) [16], які є ефективними для лікування автоімунних та онкологічних хвороб (схема 1).

Одним із основних підходів для синтезу піридо [2,3-*d*]піримідин-7-ону є добування піридонового фрагменту до піримідинового кільця, котра здійснюється за участю функціоналізованих 4-амінопіримідин-5-карбальдегідів та сполук, що містять активну метиленову групу (реакції Кньюенагеля, Хорнера-Еммонса, Віттіга) [17-21].

Нами розроблений зручний підхід до синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, які містять алкіламіногрупи в положенні 4 гетероциклічної системи.

Вихідною сполукою був обраний 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід **1**, при взаємодії якого

з (2-етокси-2-оксоетил)трифенілфосфонію бромідом в етанолі в присутності триетиламіну утворюється етил (2*E*)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат **2** з високим виходом (схема 2). Заміна атома хлору в сполуці **2** на залишки аліфатичних амінів приводить до утворення амінозаміщених похідних піримідинілакрилату **3**. Встановлено, що при нагріванні сполук **3a-d** в метанолі з метилатом натрію проходить внутрішньомолекулярна циклізація і заміна атома хлору на метоксигрупу з утворенням 4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **4a-c** з виходами 79-86%.

Утворення піридо[2,3-*d*]піримідинового циклу підтверджується даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів. Так, у спектрі ЯМР ^1H сигнали протонів піридинового циклу проявляються у вигляді дублетів при 6,62-6,65 м.ч. та 7,91-7,95 м.ч., а сигнал OMe групи спостерігається при 4,07 м.ч.

Слід зазначити, що продукти циклізації **4a-c** виявились корисними для синтезу нових 4-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **5** та **7a-o** (схема 3). Дослідження показали, що нагрівання 8-метил-4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **4a** з ацетатом амонію приводить до утворення 4-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **5**. Для введення різноманітних азотовмісних замісників у положення 4 гетероциклічної системи сполуки **4a-c** були перетворені на похідні 4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **6** обробкою хлороксидом фос-

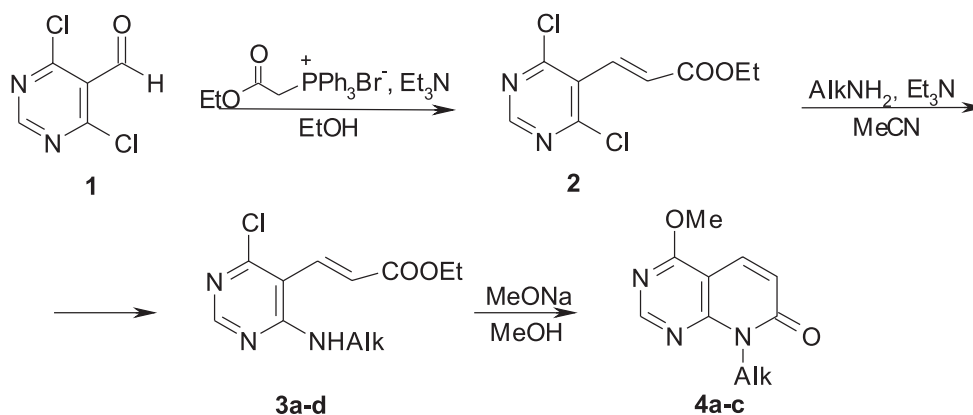
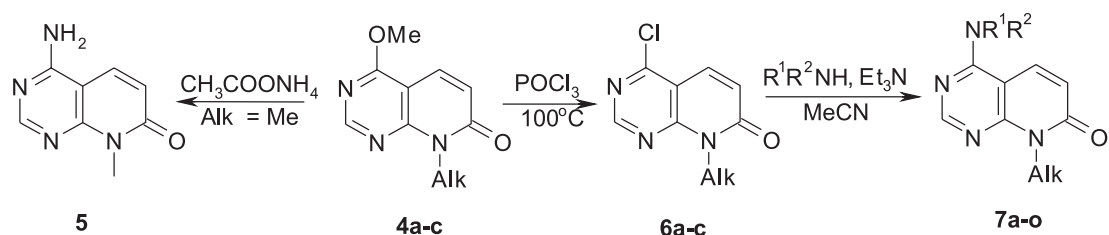


Схема 2



4, 6 Alk = Me (**a**), Et (**b**), *n*-Pr (**c**); **7a** Alk = Me; R₁R₂N = *i*-PrNH, **b** Alk = Me, R₁R₂N = CH₃O(CH₂)₂NH, **c** Alk = Me, R₁R₂N = OH(CH₂)₂NH, **d** Alk = Me, R₁R₂N = 4-methylpiperazin-1-yl, **e** Alk = Me, R₁R₂N = piperidin-1-yl, **f** Alk = Et, R₁R₂N = EtNH, **g** Alk = Et, R₁R₂N = *n*-BuNH, **h** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = EtNH, **i** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = OH(CH₂)₂NH, **j** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = pyrrolidin-1-yl **k** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = morpholin-4-yl, **l** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = 4-methylpiperazin-1-yl, **m** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = pyrrolidin-1-yl, **n** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = piperidin-1-yl, **o** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = morpholin-4-yl.

Схема 3

фору. Взаємодія сполук **6a-c** з аліфатичними амінами в присутності триетиламіну приводила до утворення цільових продуктів **7a-o**.

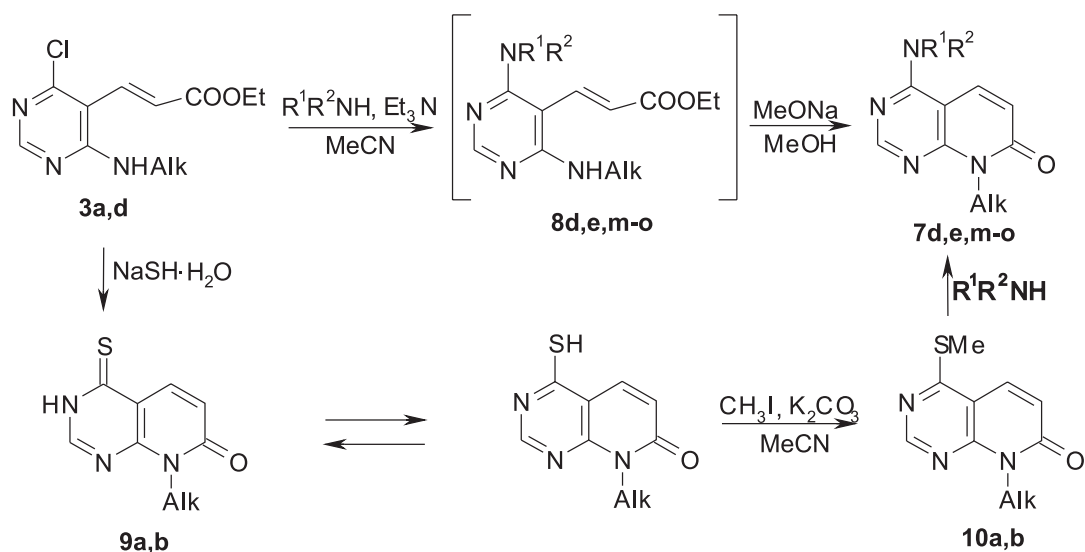
Зауважимо, що похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7** також були отримані при взаємодії сполук **3a,d** із вторинними амінами в присутності триетиламіну та подальшою обробкою утворених етил-акрилатів **8** метилатом натрію при нагріванні в метанолі (схема 4). Це дало змогу безпосередньо синтезувати з етил (2*E*)-3-(6-аміно-4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ил)акрилату **3a,d** ряд амінозаміщених піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7**. Крім того, показана можливість синтезу цих сполук із 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **9a,b** (схема 4). При нагріванні похідних піримідинілакрилату **3a,d** із гідросульфідом натрію проходить внутрішньомолекулярна циклізація та заміна атома хлору на сірку з утворенням 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **9a,b**, що можуть існувати в двох таутомерних формах (тіонній та тіольній). ІЧ-спектри таких сполук характеризуються відсутністю смуги поглинання групи SH при 2550-2600 см⁻¹, що свід-

чить про наявність тіонної форми. Алкілювання 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **9a,b** метилйодидом в ацетонітрилі проходить регіоселективно з утворенням *S*-метильних похідних **10a,b**, що пояснюється більшою поляризованістю атома сірки порівняно з атомом азоту. Обробка 4-меркаптопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **10a,b** вторинними амінами приводить до заміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7**.

Таким чином, шляхом нескладних перетворень були синтезовані похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, які містять азотовмісні замісники в положенні 4 гетероциклічної системи.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР отримані на приладах Bruker Avance DRX 500: ¹H (500 МГц) (для сполук **4b**, **7b**, **f**, **h**, **i**), ¹³C (125 МГц), Varian Unity plus 400: ¹H (400 МГц), в розчині DMSO-*d*₆ або CDCl₃. Хімічні зсуви приведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). ІЧ-спектри отримані на Bruker Vertex 70 FTIR в табличках KBr. Хроматомас-спектри записані з вико-



3 Alk = Me (**a**), (CH₂)₂OCH₃ (**d**); **7d** Alk = Me, R¹R²N = 4-methylpiperazin-1-yl, **e** Alk = Me, R¹R²N = piperidin-1-yl, **m** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = pyrrolidin-1-yl, **n** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = piperidin-1-yl, **o** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = morpholin-4-yl; **9**, **10** Alk = Me (**a**), (CH₂)₂OCH₃ (**b**).

Схема 4

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу синтезованих сполук (**3, 4, 6, 7**)

Сполука	Вихід, (%)	Т. пл., °C	Знайдено, %				Формула	Вирахувано, %			
			C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
3a	87	104-106	49,77	5,08	14,64	17,32	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	49,70	5,00	14,67	17,39
3b	89	119-121	51,73	5,59	13,80	16,37	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	51,67	5,52	13,86	16,43
3c	93	73-75	53,51	6,02	12,11	15,49	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	53,44	5,98	13,14	15,58
3d	91	98-100	50,47	5,71	12,32	14,65	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	50,44	5,64	12,41	14,71
4a	79	159-161	56,63	4,76	–	21,93	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	56,54	4,74	–	21,98
4b	86	123-125	58,60	5,43	–	20,42	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂	58,53	5,40	–	20,48
4c	85	107-109	60,35	6,01	–	19,11	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	60,26	5,98	–	19,17
6a	61	123-125	49,21	3,15	18,06	21,42	C ₈ H ₆ ClN ₃ O	49,12	3,09	18,12	21,48
6b	63	269-271	51,63	3,91	16,85	19,97	C ₉ H ₈ ClN ₃ O	51,57	3,85	16,91	20,04
6c	64	78-80	53,77	4,56	15,79	18,68	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O	53,70	4,51	15,85	18,79
7a	84	223-225	60,58	6,52	–	25,61	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	60,53	6,47	–	25,67
7b	87	165-167	56,46	6,08	–	23,84	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	56,40	6,02	–	23,92
7c	85	215-217	54,59	5,53	–	25,37	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂	54,54	5,49	–	25,44
7d	82	101-103	60,34	6,65	–	26,93	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O	60,21	6,61	–	27,01
7e	83	90-92	63,97	6,69	–	22,86	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	63,92	6,60	–	22,93
7f	81	199-201	60,58	6,51	–	25,62	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	60,53	6,47	–	25,67
7g	86	160-162	63,42	7,44	–	22,68	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	63,39	7,37	–	22,75
7h	88	205-207	62,09	6,98	–	24,06	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	62,05	6,94	–	24,12
7i	82	164-166	58,10	6,53	–	22,51	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	58,05	6,50	–	22,57
7j	84	96-98	65,13	7,05	–	21,63	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	65,09	7,02	–	21,69
7k	81	78-80	61,39	6,67	–	20,34	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	61,30	6,61	–	20,42
7l	85	75-77	62,76	7,41	–	24,30	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O	62,70	7,37	–	24,37
7m	87	103-105	61,35	6,64	–	20,37	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	61,30	6,61	–	20,42
7n	84	89-91	62,54	7,06	–	19,38	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	62,48	6,99	–	19,43
7o	86	108-110	57,93	6,28	–	19,26	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	57,92	6,25	–	19,30

ристанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – m/z 80-1000. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254 (табл. 1-3).

Етил (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл) акрилат 2. До суміші 4 г (23 ммоль) альдегіду **1** та 10 г (23 ммоль) фосфонієвої солі в 50 мл етанолу при охолодженні льодом додають по краплях розчин 4 мл (25 ммоль) триетиламіну в 20 мл етанолу. Реакційну масу перемішують при 20-25°C протягом 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 4,97 г (89%). Т. пл. – 71-73°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 1,34 т (3H, J 7,2 Гц, CH₃), 4,30 к (2H, J 7,2 Гц, CH₂), 6,72 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,67 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 8,69 с (1H, H-2). MS: m/z 248 МН⁺. Знайдено, %: C 43,83; H: 3,31; Cl: 28,56;

N: 11,25. C₉H₈Cl₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 43,75; H 3,26; Cl 28,70; N 11,34.

Етил (2E)-3-[6-(алкіламіно)-4-хлоропіримідин-5-іл]акрилати 3a-d. До суспензії 5 ммоль сполуки **2** в ацетонітрилі при перемішуванні та охолодженні льодом додають по краплях суміш 5,2 ммоль триетиламіну та 5,2 ммоль відповідного аміну. Реакційну масу залишають на 1 год при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

8-Алкіл-4-метоксипіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-они 4a-с. Суміш 5 ммоль однієї зі сполук **3a-с** та 15 ммоль метилату натрію в 10 мл абсолютного метанолу кип'ятять впродовж 1 год. Реакційну масу охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу.

4-Аміно-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-он 5. Суміш 1,9 г (10 ммоль) сполуки **4a** та 2,22 г (30 ммоль) ацетату амонію нагрівають при 110°C впродовж 3 год. Реакційну масу охолоджують,

Таблиця 2

ЯМР ^1H спектри синтезованих сполук (**3**, **4**, **6**, **7**)

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , 400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J, Гц)
3a	1,27 т (3H, J 6,8 Гц, CH_3), 2,86 д (3H, J 4,8 Гц, NCH_3), 4,21 к (2H, J 6,8 Гц, CH_2), 6,47 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,45 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,53 ш.с (C), 8,27 с (1H, H-2)
3b	1,11 т (3H, J 6,4 Гц, CH_3), 1,27 т (3H, J 6,4 Гц, CH_3), 3,42 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 4,21 к (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 6,46 д (1H, J 16,8 Гц, H-6), 7,44 д (1H, J 16,8 Гц, H-5), 7,59 ш.с (1H, NH), 8,25 с (1H, H-2)
3c	0,85 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,26 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,49-1,58 м (2H, CH_2), 3,33-3,36 м (2H, NCH_3), 4,21 к (2H, J 7,2 Гц, CH_2), 6,45 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,44 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,58 ш.с (1H, NH), 8,23 с (1H, H-2)
3d	1,27 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 3,24 с (3H, OCH_3), 3,46 т (2H, J 5,2 Гц, CH_2), 3,55 т (2H, J 5,2 Гц, CH_2), 4,21 к (2H, J 7,2 Гц, CH_2), 6,45 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,44 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,58 ш.с (1H, NH), 8,25 с (1H, H-2)
4a	3,60 с (3H, NCH_3), 4,07 с (3H, OCH_3), 6,65 д (1H, J 9,2 Гц, H-6), 7,95 д (1H, J 9,2 Гц, H-5), 8,73 с (1H, H-2)
4b	1,18 т (3H, J 7,0 Гц, CH_3), 4,07 с (3H, OCH_3), 4,32 к (2H, J 7,0 Гц, CH_2), 6,62 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 7,92 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,72 с (1H, H-2)
4c	0,88 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,57-1,66 м (2H, CH_2), 4,06 с (3H, OCH_3), 4,23 т (2H, J 7,2 Гц, CH_2), 6,62 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,91 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,70 с (1H, H-2)
6a	3,63 с (3H, NCH_3), 6,87 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,07 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,93 с (1H, H-2)
6b	1,25 т (3H, J 6,8 Гц, CH_3), 4,54 д (2H, J 6,8 Гц, CH_2), 7,03 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,44 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,55 с (1H, H-2)
6c	0,90 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,60-1,69 м (2H, CH_2), 4,26 т (2H, J 7,2 Гц, CH_2), 6,85 д (1H, J 9,2 Гц, H-6), 8,07 д (1H, J 9,2 Гц, H-5), 8,93 с (1H, H-2)
7a	1,21 д (6H, J 6,8 Гц, 2CH_3), 3,53 с (3H, CH_3), 4,37-4,45 м (1H, CH), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,71 д (1H, J 8,8 Гц, NH), 8,21 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,37 с (1H, H-2)
7b	3,34 с (3H, CH_3), 3,50-3,54 м (5H, OCH_3 , CH_2), 3,64 к (2H, J 5,5 Гц, CH_2), 6,50 д (1H, J 9,0 Гц, H-6), 8,13-8,17 м (2H, H-5, NH), 8,39 с (1H, H-2)
7c	3,85-4,07 м (3H, OH, CH_2), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,04 ш.с (1H, NH), 8,16 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,37 с (1H, H-2). Сигнали CH_3 , CH_2 перекриваються водою
7d	2,22 с (3H, CH_3), 2,42-2,45 м (4H, 2CH_2 , піперазин), 3,56 с (3H, CH_3), 3,62-3,66 м (4H, 2CH_2 , піперазин), 6,49 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,83 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,49 с (1H, H-2)
7e	1,62-1,66 м (6H, 3CH_2 , піперидин), 3,56 с (3H, CH_3), 3,56-3,61 м (4H, 2CH_2 , піперидин), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,79 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,47 с (1H, H-2)
7f	1,13-1,96 м (6H, 2CH_3), 3,46-3,52 м (2H, CH_2), 4,30 к (2H, J 7,0 Гц, CH_2), 6,48 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 8,02 ш.с (1H, NH), 8,12 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,39 с (1H, H-2)
7g	0,89 т (3H, J 6,8 Гц, CH_3), 1,15 т (3H, J 6,8 Гц, CH_3), 1,29-1,38 м (2H, CH_2), 1,52-1,59 м (2H, CH_2), 3,45 к (2H, J 6,8 Гц, CH_2), 4,29 к (2H, J 6,8 Гц, CH_2), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,00 ш.с (1H, NH), 8,13 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7h	0,87 т (3H, J 7,5 Гц, CH_3), 1,17 т (3H, J 7,0 Гц, CH_3), 1,56-1,62 м (2H, CH_2), 3,45-3,51 м (2H, CH_2), 4,19 т (2H, J 7,5 Гц, CH_2), 6,48 д (1H, J 10,5 Гц, H-6), 8,04 ш.с (1H, NH), 8,11 д (1H, J 10,5 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7i	0,87 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,54-1,64 м (2H, CH_2), 3,53-3,58 м (2H, CH_2), 4,20 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 4,77 т (1H, J 5,2 Гц, OH), 6,48 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,09 ш.с (1H, NH), 8,15 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7j	0,88 т (3H, J 7,5 Гц, CH_3), 1,55-1,63 м (2H, CH_2), 1,90-1,94 м (4H, 2CH_2 , піролідін), 3,70-3,74 м (4H, 2CH_2 , піролідін), 4,22 т (2H, J 7,5 Гц, CH_2), 6,38 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,13 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,36 с (1H, H-2)
7k	0,88 т (3H, J 7,8 Гц, CH_3), 1,55-1,63 м (2H, CH_2), 3,61-3,73 м (4H, 2CH_2 , морфолін), 3,70-3,73 м (4H, 2CH_2 , морфолін), 4,22 к (2H, J 7,6 Гц, CH_2), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,87 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,52 с (1H, H-2)
7l	0,88 т (3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,55-1,65 м (2H, CH_2), 2,21 с (3H, CH_3), 2,41-2,44 м (4H, 2CH_2 , піперазин), 3,62-3,65 м (4H, 2CH_2 , піперазин), 4,22 т (2H, J 7,2 Гц, CH_2), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,83 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,49 с (1H, H-2)
7m	1,90-1,94 м (4H, 2CH_2 , піролідін), 3,25 с (3H, CH_3), 3,54 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 3,71-3,74 м (4H, 2CH_2 , піролідін), 4,49 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 6,38 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,15 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,36 с (1H, H-2)
7n	1,61-1,68 м (6H, 3CH_2 , піперидин), 3,25 с (3H, CH_3), 3,54-3,63 м (6H, CH_2 , 2CH_2 , піперидин), 4,48 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 6,48 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,79 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,46 с (1H, H-2)
7o	3,25 с (3H, CH_3), 3,57 т (3H, J 6,4 Гц, CH_3), 3,58-3,72 м (8H, 4CH_2 , морфолін), 4,49 к (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 6,50 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,89 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,53 с (1H, H-2)

Таблиця 3

ЯМР ^{13}C спектри синтезованих сполук (**3**, **4**, **6с**, **7а-е**, **г-о**)

Сполука	Спектри ЯМР ^{13}C , 125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
3а	14,7 (CH ₃), 29,0 (CH ₃), 60,9 (CH ₂), 110,1 (C-5), 125,4 (CH), 134,8 (CH), 157,1 (C-6), 157,2 (C-2), 161,1 (C-4), 166,1 (C=O)
3b	14,6 (CH ₃), 36,5 (CH ₃), 60,9 (CH ₂), 109,9 (C-5), 125,6 (CH), 134,9 (CH), 157,2 (C-4), 157,2 (C-2), 160,5 (C-6), 166,1 (C=O)
3с	11,5 (CH ₃), 14,3 (CH ₃), 22,3 (CH ₂), 43,3 (CH ₂), 60,9 (CH ₂), 109,9 (C-5), 125,5 (CH), 134,9 (CH), 157,2 (C-4), 157,2 (C-2), 160,7 (C-6), 166,1 (C=O)
3d	14,4 (CH ₃), 41,0 (CH ₂), 58,1 (OCH ₃), 60,9 (CH ₂), 70,3 (CH ₂), 110,1 (C-5), 125,4 (CH), 134,9 (CH), 157,3 (C-4), 157,3 (C-2), 160,7 (C-6), 166,1 (C=O)
4а	28,3 (NCH ₃), 54,8 (OCH ₃), 100,3 (C-4а), 121,8 (C-6), 132,0 (C-5), 155,6 (C-8а), 157,9 (C-2), 162,6 (C=O), 166,3 (C-4)
4b	13,5 (CH ₃), 36,7 (CH ₂), 55,2 (OCH ₃), 100,5 (C-4а), 122,2 (C-6), 132,4 (C-5), 154,5 (C-8а), 158,1 (C-2), 161,8 (C=O), 166,1 (C-4)
4с	11,4 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,7 (CH ₂), 55,0 (OCH ₃), 100,3 (C-4а), 122,1 (C-6), 132,2 (C-5), 155,3 (C-8а), 158,1 (C-2), 162,3 (C=O), 166,4 (C-4)
6с	11,6 (CH ₃), 21,0 (CH ₂), 42,9 (CH ₂), 111,5 (C-4а), 125,3 (C-6), 134,0 (C-5), 155,5 (C-8а), 157,6 (C-2), 159,0 (C-4), 162,0 (C=O)
7а	22,6 (2CH ₃), 28,3 (CH ₃), 42,8 (CH), 97,2 (C-4а), 118,5 (C-6), 133,2 (C-5), 154,6 (C-8а), 158,4 (C-2, C-4), 162,2 (C=O)
7b	28,0 (CH ₃), 40,8 (CH ₂), 58,4 (OCH ₃), 70,7 (CH ₂), 97,6 (C-4а), 118,8 (C-6), 132,9 (C-5), 154,5 (C-8а), 158,1 (C-2), 159,5 (C-4), 162,6 (C=O)
7с	28,5 (CH ₃), 43,9 (CH ₂), 59,8 (CH ₂), 97,6 (C-4а), 118,5 (C-6), 132,6 (C-5), 154,4 (C-8а), 157,9 (C-2), 159,5 (C-4), 162,7 (C=O)
7d	28,4 (CH ₃), 45,7 (CH ₃), 49,3 (2CH ₂ , піперазин), 54,9 (2CH ₂ , піперазин), 99,7 (C-4а), 118,5 (C-6), 134,8 (C-5), 156,4 (C-8а), 156,4 (C-2), 162,4 (C-4), 163,0 (C=O)
7f	13,7 (CH ₃), 15,0 (CH ₃), 35,9 (2CH ₂), 97,1 (C-4а), 119,0 (C-6), 133,0 (C-5), 153,8 (C-8а), 158,5 (C-2), 159,1 (C-4), 162,0 (C=O)
7g	13,5 (CH ₃), 13,9 (CH ₃), 20,1 (CH ₂), 31,4 (CH ₂), 36,0 (CH ₂), 40,8 (CH ₂), 97,5 (C-4а), 118,8 (C-6), 132,8 (C-5), 153,9 (C-8а), 158,2 (C-2), 159,5 (C-4), 162,1 (C=O)
7h	11,3 (CH ₃), 15,0 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 36,0 (CH ₂), 42,3 (CH ₂), 97,5 (C-4а), 118,5 (C-6), 132,8 (C-5), 154,1 (C-8а), 158,3 (C-2), 159,3 (C-4), 162,4 (C=O)
7i	11,4 (CH ₃), 21,4 (CH ₂), 42,3 (CH ₂), 43,9 (CH ₂), 59,9 (CH ₂), 97,6 (C-4а), 118,7 (C-6), 132,9 (C-5), 154,2 (C-8а), 157,7 (C-2), 159,6 (C-4), 162,3 (C=O)
7j	11,7 (CH ₃), 21,1 (CH ₂), 25,7 (2CH ₂ , піролідін), 42,6 (CH ₂), 50,5 (2CH ₂ , піролідін), 98,6 (C-4а), 117,4 (C-6), 135,8 (C-5), 155,7 (C-8а), 158,9 (C-2), 158,2 (C-4), 161,9 (C=O)
7k	11,6 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,7 (CH ₂), 49,9 (2CH ₂ , морфолін), 66,5 (2CH ₂ , морфолін), 99,8 (C-4а), 119,2 (C-6), 134,8 (C-5), 156,0 (C-8а), 156,7 (C-2), 162,1 (C-4), 163,2 (C=O)
7l	11,7 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,6 (CH ₂), 46,2 (CH ₃), 49,4 (2CH ₂ , піперазин), 54,9 (2CH ₂ , піперазин), 99,7 (C-4а), 119,2 (C-6), 135,0 (C-5), 156,1 (C-8а), 156,9 (C-2), 162,1 (C-4), 163,1 (C=O)
7m	25,5 (2CH ₂ , піролідін), 51,0 (CH ₂ , 2CH ₂ , піролідін), 58,2 (OCH ₃), 69,1 (CH ₂), 98,5 (C-4а), 117,0 (C-6), 136,0 (C-5), 156,0 (C-8а), 156,4 (C-2), 158,5 (C-4), 161,9 (C=O)
7n	24,4 (CH ₂ , піперидин), 26,0 (2CH ₂ , піперидин), 50,6 (2CH ₂ , піперидин), 58,5 (OCH ₃), 69,1 (CH ₂), 99,5 (C-4а), 118,6 (C-6), 135,7 (C-5), 156,2 (C-8а), 156,4 (C-2), 162,1 (C-4), 163,2 (C=O)
7o	49,9 (CH ₂ , 2CH ₂ , морфолін), 58,3 (OCH ₃), 66,5 (2CH ₂ , морфолін), 69,1 (CH ₂), 99,8 (C-4а), 118,7 (C-6), 135,1 (C-5), 156,3 (C-8а), 156,7 (C-2), 162,1 (C-4), 163,1 (C=O)

додають 20 мл води. Осад відфільтровують, перекристалізують з циклогексану. Вихід – 1,48 г (78%). Т. пл. – 254-256°C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 3,53 с (3H, CH₃), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,73 ш.с (2H, NH), 8,10 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,70 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): 28,1 (CH₃), 96,9 (C-4а), 118,4 (C-6), 133,5 (C-5), 154,9 (C-8а), 158,5 (C-2), 161,5 (C=O), 162,8 (C-4). MS: m/z 177 МН+. Знайдено, %: С 54,57; Н 4,63; N 31,85. C₈H₈N₄O. Вираховано, %: С 54,54; Н 4,58; N 31,80.

8-Алкіл-4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-они 6а-с. Суміш 5 ммоль однієї зі сполук **4а-с** і 10 ммоль POCl₃ нагрівають при 100°C впродовж 1-1,5 год. Реакційну масу охолоджують і ви-

ливають на лід. Осад, що випав, відфільтровують, перекристалізують з циклогексану.

8-Алкіл-4-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-они 7а-о.

Метод А (сполуки **7а-о**). Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **6а-с**, 1,2 ммоль триетиламіну та 1,2 ммоль відповідного аміну в ацетонітрилі кип'ятять впродовж 1-3 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу.

Метод Б (сполуки **7d,e,m-o**). До суспензії 1 ммоль однієї зі сполук **3а,d** в ацетонітрилі додають суміш 1,2 ммоль триетиламіну та 1,2 ммоль відповідного вторинного аміну і кип'ятять впродовж

2-3 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

Метод В (сполуки **7d,e,m-o**). Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **10a,b** та 5 ммоль вторинного аміну кип'ятять впродовж 2-4 год. Реакційну масу обробляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

8-Алкіл-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-они 9a, b. Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **3a,d** та 3 ммоль $\text{NaHS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ нагрівають при 100°C протягом 6-8 год. Реакційну масу обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із ацетонітрилу.

8-Метил-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-он (9a). Вихід – 0,13 г (69%). Т. пл. – 274-276°C. ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1} : 1644 ($\text{C}=\text{O}$), 3051 (NH). ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 3,56 с (3*H*, SCH_3), 6,61 д (1*H*, J 9,5 Гц, *H*-6), 8,35 д (1*H*, J 9,5 Гц, *H*-5), 8,39 с (1*H*, *H*-2), 13,97 ш.с (1*H*, *NH*). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29,0 (CH_3), 114,6 (*C*-4a), 121,0 (*C*-6), 137,4 (*C*-5), 149,6 (*C*-2), 151,8 (*C*-8a), 162,7 ($\text{C}=\text{O}$), 181,3 ($\text{C}=\text{S}$). MS: m/z 194 MH^+ . Знайдено, %: C 49,70; H 3,69; N 21,72; S 16,52. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$. Вирахувано, %: C 49,73; H 3,65; N 21,75; S 16,59.

8-(2-Метоксіетил)-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-он (9b). Вихід – 0,16 г (67%). Т. пл. – 205-207°C. ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1} : 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 3056 (NH). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3,23 с (3*H*, OCH_3), 3,55 т (2*H*, J 5,8 Гц, CH_2), 4,45 т (2*H*, J 5,8 Гц, CH_2), 6,61 д (1*H*, J 9,6 Гц, *H*-6), 8,36 д (1*H*, J 9,6 Гц, *H*-5), 8,38 с (1*H*, *H*-2), 13,94 ш.с (1*H*, *NH*). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 58,5 (OCH_3), 69,1 (2CH_2), 115,6 (*C*-4a), 121,3 (*C*-6), 137,5 (*C*-5), 149,1 (*C*-2), 151,6 (*C*-8a), 162,4 ($\text{C}=\text{O}$), 181,1 ($\text{C}=\text{S}$). MS: m/z 238 MH^+ . Знайдено, %: C 50,58; H 4,62; N 17,74;

S 13,48. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 50,62; H 4,67; N 17,71; S 13,51.

8-Алкіл-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-они 10a, b. Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **9a,b**, 1,2 ммоль CH_3I та 1,2 ммоль K_2CO_3 в 5 мл ацетонітрилу перемішують впродовж 3-5 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють етанолом. Осад відфільтровують, перекристалізують з етанолу.

8-Метил-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-он 10a. Вихід – 0,18 г (87%). Т. пл. – 153-155°C. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,64 с (3*H*, SCH_3), 3,58 с (3*H*, CH_3), 6,69 д (1*H*, J 9,5 Гц, *H*-6), 7,89 д (1*H*, J 9,5 Гц, *H*-5), 8,84 с (1*H*, *H*-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,7 (SCH_3), 28,4 (CH_3), 110,3 (*C*-4a), 123,0 (*C*-6), 132,8 (*C*-5), 152,9 (*C*-8a), 156,8 (*C*-2), 162,2 ($\text{C}=\text{O}$), 168,5 ($\text{C}=\text{S}$). MS: m/z 208 MH^+ . Знайдено, %: C 52,21; H 4,45; N 20,21; S 15,44. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$. Вирахувано, %: C 52,16; H 4,38; N 20,27; S 15,47.

8-(2-Метоксіетил)-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-онів 10b. Вихід – 0,21 г (84%). Т. пл. – 108-110°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,65 с (3*H*, SCH_3), 3,24 с (3*H*, NCH_3), 3,58 т (2*H*, J 6,4 Гц, CH_2), 4,50 т (2*H*, J 6,4 Гц, CH_2), 6,70 д (1*H*, J 9,6 Гц, *H*-6), 7,93 д (1*H*, J 9,6 Гц, *H*-5), 8,86 с (1*H*, *H*-2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,4 (SCH_3), 58,7 (OCH_3), 68,9 (2CH_2), 110,1 (*C*-4a), 122,9 (*C*-6), 132,9 (*C*-5), 153,0 (*C*-8a), 156,7 (*C*-2), 162,1 ($\text{C}=\text{O}$), 169,0 (*C*-4). MS: m/z 252 MH^+ . Знайдено, %: C 52,64; H 5,27; N 16,63; S 12,71. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 52,57; H 5,21; N 16,72; S 12,76.

Висновки

Розроблено зручний підхід до синтезу 4-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону на основі етил (2*E*)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилату.

Література

- Cheng H., Hoffman J. E., Le P. T., Pairish M., Kania R., Farrell W., Bagrodia S., Yuan J., Sun S., Zhang E., Xiang C., Dalvie D., Rahavendran S.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, Vol. 23, pp.2787-2792.
- Bellacasa R. P., Roue G., Balsas P., Perez-Galan P., Teixido J., Colomer D., Borrell J. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 86, pp.664-675.
- Camarasa M., Bellacasa R. P., Gonzalez A. L., Ondono R., Estrada R., Franco S., Badia R., Este J., Martínez M. A., Teixido J., Clotet B., Borrell J. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, Vol. 115, pp.463-483.
- Lavecchia M. J., Bellacasa R. P., Borrell J. I., Cavasotto C. N. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, Vol. 24, pp. 768-778.
- Xu T., Peng T., Ren X., Zhang L., Yu L., Luo J., Zhang Z., Tu Z., Tong L., Huang Z., Lu X., Geng M., Xie H., Ding J., Ding K. *Med. Chem. Commun.*, 2015, Vol. 6, pp.1693-1697.
- Wurz R. P., Pettus L. H., Ashton K., Brown J., Chen J. J., Herberich B., Hong F.-T., Hu-Harrington E., Nguyen T., St. Jean Jr D. J., Tadesse S., Bauer D., Kubryk M., Zhan J., Cooke K., Mitchell P., Andrews K. L., Hsieh F., Hickman D., Kalyanaraman N., Wu T., Reid D. L., Lobenhofer E. K., Andrews D. A., Everds N., Guzman R., Parsons A. T., Hedley S. J., Tedrow J., Thiel O. R., Potter M., Radinsky R., Beltran P. J., Tasker A. S. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 6, pp.987-992.
- Reddy M. V. R., Akula B., Cosenza S. C., Athuluridivakar S., Mallireddigari M. R., Pallela V. R., Billa V. K., Subbaiah D. R., Bharathi E. V., Carpio R. V.-D., Padgaonkar A., Baker S. J., Reddy E. P. *J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, pp.578-599.
- Barvian M., Boschelli D. H., Cossrow J., Dobrusin E., Fattaey A., Fritsch A., Fry D., Harvey P., Keller P., Garrett M., La F., Leopold W., McNamara D., Quin M., Trumpp-Kallmeyer S., Toogood P., Wu Z., Zhang E. *J. Med. Chem.*, 2000, Vol. 43, pp.4606-4616.
- Palmer B. D., Smaill J. B., Rewcastle G. W., Dobrusin E. M., Kraker A., Moore C. W., Steinkampf R. W., Denny W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005 Vol. 15, pp.1931-1935.
- Vu C. B., Luke G. P., Kawahata N., Shakespeare W. C., Wang Y., Sundaramoorthi R., Metcalf C. A., Keenan T. P., Pradeepan S., Corpuz E., Merry T., Bohacek R. S., Dalgarno D. C., Narula S. S., Rose van Schravendijk M., Ram M. K., Adams S., Liou S., Keats J. A., Violette S. M., Guan W., Weigle M., Sawyer T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, Vol. 13, pp.3071-3074.
- Sakamoto T., Koga Y., Hikota M., Matsuki K., Mochida H., Kikkawa K., Fujishige K., Kotera J., Omori K., Morimoto H., Yamada K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 25, pp.1431-1435.
- Zheng K., Park C. M., Iqbal S., Hernandez P., Park H. J., LoGrasso P. V., Feng Y. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 6, pp.413-418.

13. Simon-Szabo L., Kokas M., Greff Z., Boros S., Banhegyi P., Zsakai L., Szantai-Kis C., Vantus T., Mandl J., Banhegyi G., Valyi-Nagy I., Örfi L., Ullrich A., Csala M., Keri G. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2016, Vol. 26, pp.424-428.
14. Kraus G. A., Gupta V., Mokhtarian M., Mehanovic S., Nilsen-Hamilton M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.6316-6321.
15. Antczak C., Veach D. R., Ramirez C. N., Minchenko M. A., Shum D., Calder P. A., Frattini M. G., Clarkson B., Djaballah H. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2009, Vol. 19, pp.6872-6876.
16. Goldstein D. M., Soth M., Gabriel T., Dewdney N., Kuglstatler A., Arzeno H., Chen J., Bingenheimer W., Dalrymple S. A., Dunn J., Farrell R., Frauchiger S., Fargue J. A., Ghatte M., Graves B., Hill R. J., Li F., Litman R., Loe B., McIntosh J., McWeeney D., Papp E., Park J., Reese H. F., Roberts R. T., Rotstein D., Pablo B. S., Sarma K., Stahl M., Sung M.-L., Suttman R. T., Sjogren E. B., Tan Y., Trejo A., Welch M., Weller P., Wong B. R., Zecic H. J. *Med. Chem.*, 2011, Vol. 54, pp.2255-2265.
17. Reddy M. V., Akula B., Jatiani S., Carpio R. V.-D., Billa V. K., Mallireddigari M. R., Cosenza S. C., Subbaiah D. R., Bharathi E. V., Pallela V. R., Ramkumar P., Jain R., Aggarwal A. K., Reddy E. P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, Vol. 24, pp.521-544.
18. Angiolini M., Bassini D. F., Gude M., Menichincheri M. *Tetrahedron Let.*, 2005, Vol.46, pp.8749-8752.
19. Wan Z., Yan H., Hall R. F., Lin X., Livia S., Respondek T., Widdowson K. L., Zhu C., Callahan J. F. *Tetrahedron Let.*, 2009, Vol. 50, pp.370-372.
20. Kasparec J., Adams J. L., Sisko J., Silva D. J. *Tetrahedron Let.*, 2003, Vol. 44, pp.4567-4570.
21. Yan H., Boehm J. C., Jin Q., Kasparec J., Li H., Zhu C., Widdowson K. L., Callahan J. F., Wan Z. *Tetrahedron Let.*, 2007, Vol.48, pp.1205-1207.

Надійшла до редакції 04.11.2016 р.